

166. Struktur der Marssectobiose

Desoxyzucker, 46. Mitteilung¹⁾

von **A. Saner** und **H. Allgeier**

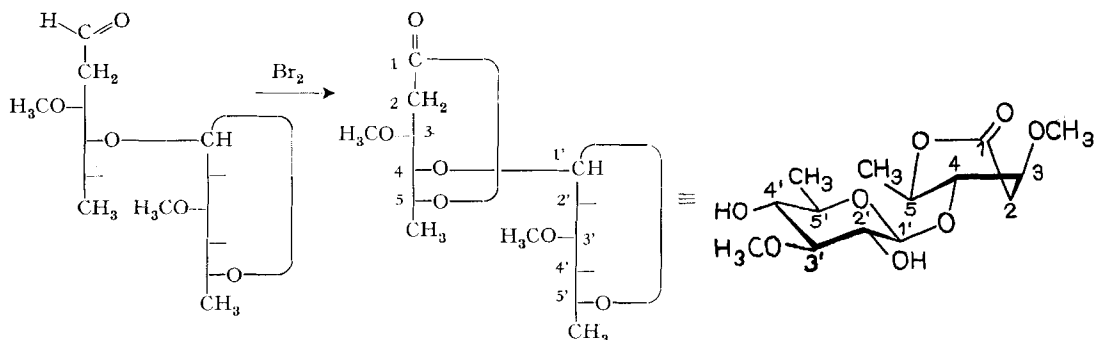
Institut für Organische Chemie der Universität Basel

(26. VI. 69)

Summary. Marssectobiose (**1**), a disaccharide isolated from *Marsdenia erecta* R. BR., is shown to be 4-O-(3-O-methyl-6-deoxy- β -D-glucopyranosyl)-3-O-methyl-2,6-dideoxy-D-arabinohexose.

Aus *Marsdenia erecta* R. BR. wurde kürzlich ein Glykosidgemisch isoliert, das nach milder saurer Hydrolyse neben mehreren Pregnanderivaten ein Gemisch von Zuckern lieferte [2]. Aus letzterem liessen sich D-Cymarose [3], D-Oleandrose [4], Pachybiose [5] sowie ein noch unbekanntes Disaccharid in reinen Kristallen isolieren, das wir Marssectobiose nannten. Ausserdem wurden Mischkristallisate von D-Digitoxose [6], D-Thevetose [4], 3-O-Methyl-6-desoxyallose (vermutlich D-Form) [7] und sehr kleine Mengen von Canarose [8] erhalten. Bei diesen Mischkristallisaten konnte im Falle der Digitoxose und der Thevetose aus der Drehung von Konzentraten festgestellt werden, dass die D-Form vorliegt. Hier wird über die Struktur der Marssectobiose (**1**) berichtet.

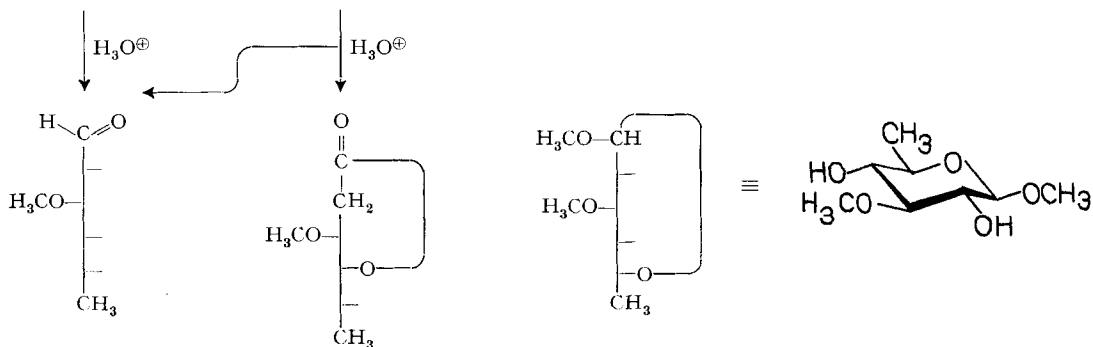
Marssectobiose (**1**) besitzt nach Analyse und Massenspektrum (Fig. 1) die Formel $C_{14}H_{26}O_8$. Dieses Ergebnis passt auf eine Tridesoxybiose mit zwei Methoxygruppen. Letztere sind im NMR.-Spektrum (Fig. 2) gut sichtbar. Eine im Mikromaßstab durchgeführte energische saure Hydrolyse lieferte Thevetose, die eindeutig identifiziert wurde (Methodik vgl. KAUFMANN *et al.* [10]). Die 2-Desoxyzucker-Komponente wird dabei wie in analogen Fällen [11] völlig zerstört. Da aus der Pflanze, wie oben erwähnt, u. a. D-Thevetose (**3**) isoliert werden konnte, ist kaum daran zu zweifeln, dass auch in der Marssectobiose die D-Form der Thevetose vorliegt. Dafür spricht auch die molekulare Drehung des Marssectobionsäure-lactons (**2**) (Tab. 1).



- 1** Marssectobiose
F. 136–140° [– 10,5 W] [2]
- 2** Marssectobionsäure-lacton
F. 113–114° [+ 38,1 Chf]²⁾

¹⁾ 45. Mitteilung: ALLGEIER [1].

²⁾ Exper. Teil dieser Arbeit.



3 3-O-Methyl-6-deoxy-D-glucose = D-Thevetose
F. 110–120° [+ 35,4 W] [4]

4 3-O-Methyl-2,6-dideoxy-D-arabinohexonsäure-lacton-⟨1,4⟩ = D-Oleandronsäure-lacton-⟨1,4⟩ Sirup [- 12,8 An] [5]

5 3-O-Methyl-6-deoxy-β-methyl-D-glucopyranosid = β-Methyl-D-thevetosidopyranosid F. 116° [- 42,1 Me] [9]

Die Zahlen in langen eckigen Klammern geben die spez. Drehung für Na-Licht in den vermerkten Lösungsmitteln³⁾ an.

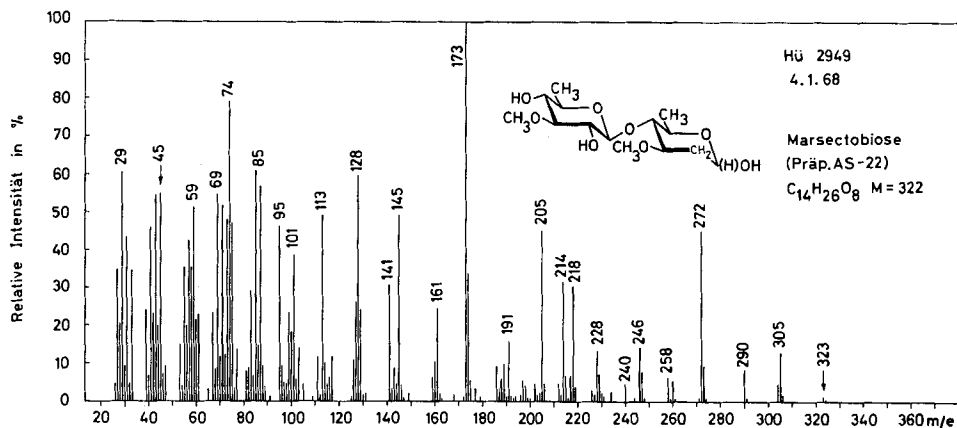
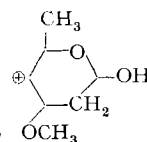
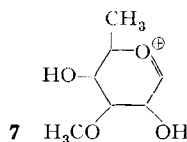
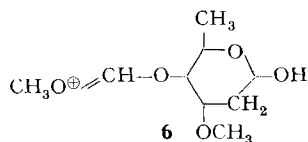


Fig. 1. Massenspektrum von Marssectobiose (I), Smp. 136–140°, $C_{14}H_{26}O_8$ (322,35)⁴⁾. - Dieses Spektrum ist sehr ähnlich den beiden Massenspektren der isomeren Disaccharide Asclepobiose und Lilacinobiose [11b]. Versuchsweise Zuordnung: 323 = $M+1$; 305 = $M+1-H_2O$; 290 = $M-CH_3OH$ (32); 272 = $M-CH_3OH-H_2O$; 258 = $M-2CH_3OH$; 246 = $M-CH_3OH-CH_3CHO$ bzw. $CH_2=CHOH$ (44); 240 = $258-H_2O$ oder $272-CH_3OH$; 228 = $246-H_2O$ oder $272-44$; 218 = $246-CH_2=CH_2$ (28); 214 = $246-CH_3OH$; 205 = $C_9H_{17}O_5^+$, evtl. **6** nach HEYNS *et al.* [12], p. 487; 173 = $205-32$; 161 = $C_7H_{13}O_4^+$ (3-O-Methyl-6-deoxy-D-glucose-Fragment (7)); 145 = $C_7H_{13}O_3^+$ (Oleandrose-Fragment (8)) oder $173-28$.



³⁾ Abkürzungen für Lösungsmittel usw. vgl. Einleitung zum exper. Teil.

⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. H. HÜRZELER, Physikalaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für die Aufnahme dieses Spektrums auf einem ATLAS-Massenspektrometer Modell CH 4 mit Ionenquelle TO 4 und direktem Einlaßsystem.

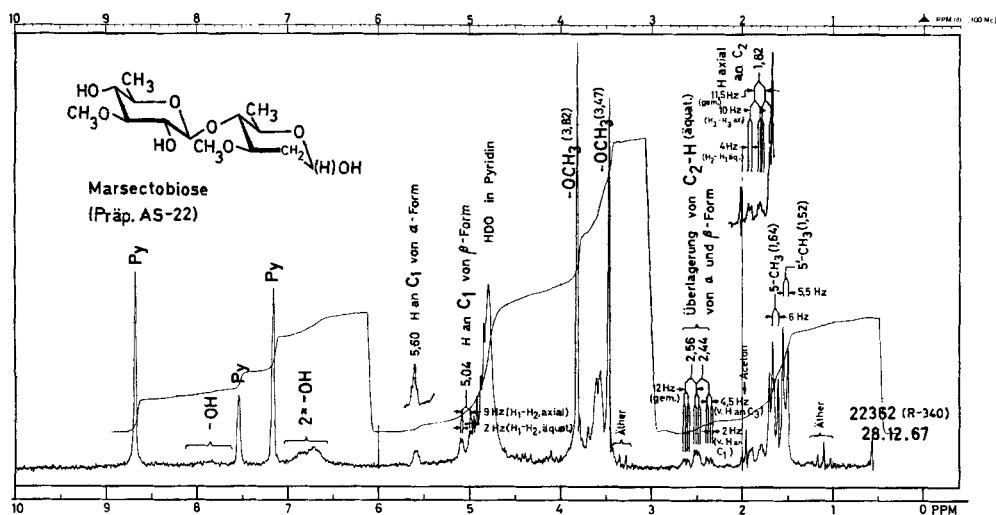


Fig. 2. Protonenresonanzspektrum von Marssectobiose (I) (R340), $C_{14}H_{26}O_8$ (322,35), Smp. $136-140^\circ$, 10,3 mg in ca. 0,3 ml Deuteropyridin, aufgenommen bei 100 MHz⁵⁾. Obere Teilkurve nach Zusatz von D_2O zur Lokalisierung der HO-Gruppen. – Die genaue Interpretation dieses Spektrums ist erschwert durch das gleichzeitige Vorliegen der α - und β -Form an C-1. Das axiale H der CH_2 -Gruppe bei 1,82 ppm zeigt u.a. eine Kopplung von $J = 10$ Hz, die wir einer *trans*-diazialen Kopplung mit dem H an C-3 zuordnen. Daraus folgt, dass die CH_3O -Gruppe an C-3 äquatoriale Lage haben muss (Oleandrose-Konfiguration). Eine prinzipiell auch mögliche diaxiale 1,2-Kopplung liegt höchstwahrscheinlich nicht vor, da besonders im Spektrum der deuterierten Verbindung (oberer Teil in Fig. 2) die α -Form zu überwiegen scheint. Für Modellverbindungen vgl. Fig. 6, 8 und 9 bei [5] und Fig. 6 bei [1].

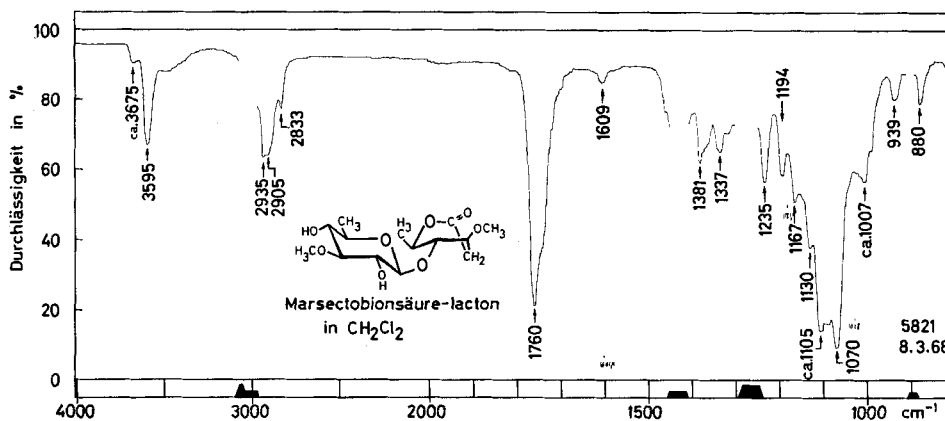


Fig. 3. IR-Absorptionsspektrum von Marssectobionsäure-lacton (2), Smp. $113-114^\circ$, $C_{14}H_{24}O_8$ (320,33), 0,06 molar in CH_2Cl_2 ⁶⁾

⁵⁾ Wir danken den Herren Dr. H. FUHRER und A. BORER, Physiklabor der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, auch hier bestens für die Aufnahme dieses Spektrums. Dazu diente ein VARIAN-Spectrograph, Modell HA100. Tetramethylsilan war interner Standard (Nullpunkt der ppm-Skala). Die mit HO- bezeichneten Signale verschwinden nach Zugabe von D_2O .

⁶⁾ Aufgenommen von Herrn K. AEGERTER auf einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Gitterspektrophotometer, Modell 125.

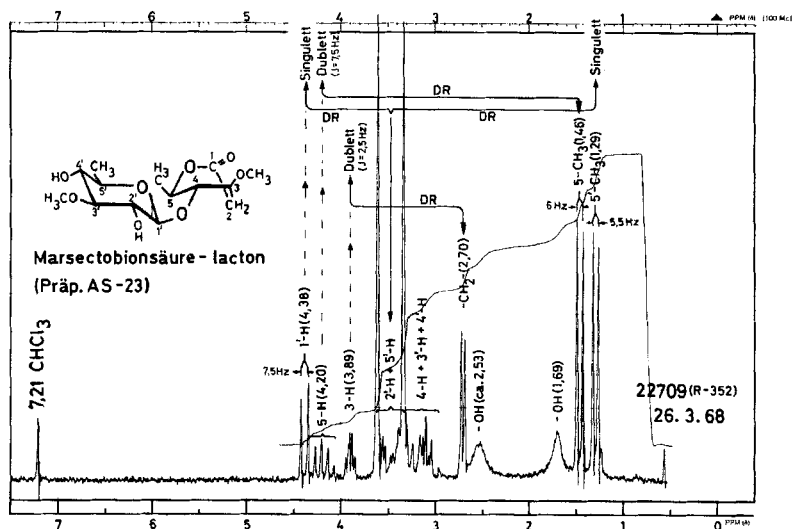


Fig. 4. Protonenresonanzspektrum von Marssectobionsäure-lacton (**2**), Smp. 113–114°, $C_{14}H_{24}O_8$ (32,0,33), 11 mg in ca. 0,3 ml $CDCl_3$, aufgenommen bei 100 MHz⁵⁾

Zur Strukturabklärung wurde Marssectobiose (**1**) mit Bromwasser oxydiert, wobei das krist. Marssectobionsäure-lacton (**2**) in guter Ausbeute erhalten wurde. Die Analyse passte auf $C_{14}H_{24}O_8$. Energische saure Hydrolyse lieferte wie in früheren Fällen [1] [5] ein Gemisch eines Zuckers und eines Lactons. Materialmangel erlaubte es nicht, eine präparative Trennung durchzuführen. Die Komponenten konnten aber mit Hilfe von Papier- und Dünnschichtchromatographie identifiziert werden. Zum Nachweis des Zuckers dienen wiederum die Systeme von KAUFMANN *et al.* [10] und zur Bestimmung des Lactons die zwei Systeme von Fig. 1 und 2 bei ALLGEIER [5]. Wie erwartet, war der Zucker wieder mit Thevetose identisch, während das Lacton mit Oleandronsäure-lacton identifiziert werden konnte. Da aus der Pflanze, wie oben erwähnt, krist. *D*-Oleandrose isoliert worden war, ist es nahezu sicher, dass auch in der Marssectobiose die *D*-Form vorliegt. Die molekulare Drehung von **2** bestätigt diesen Schluss (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1. Vergleich der für Marssectobionsäure-lacton (**2**) berechneten molekularen Drehung $[\Phi]_D$ mit dem gefundenen Wert

	$[\Phi]_D$ gefunden
3,4-Di-O-methyl-2,6-dideoxy-D-arabino-hexonsäure-lacton (I) ⁷⁾	+ 186° (Me)
3-O-Methyl-6-deoxy- ξ -methyl-D-glucopyranosid	α -Form (II) [9] + 311° (Me)
	β -Form (5) (III) [9] – 81° (Me)
Berechnet für I + II	+ 497° (Me)
„ „ „ I + III	+ 105° (Me)
Gefunden für 2	+ 122° (Chf)

⁷⁾ Vgl. Fussnote 1³⁾ bei ALLGEIER [5].

Eine Entscheidung, ob die D-Thevetose (**3**) an C-4 oder C-5 der D-Oleandrose sitzt, ist wie beim Pachybiosäure-lacton [5] [13] nicht möglich auf Grund der Carbonylabsorption im IR.-Spektrum (Fig. 3). Diese liegt bei 1760 cm^{-1} , also in der Mitte zwischen der für ein γ - und δ -Lacton «normalen» Lage [14]. Für das Disaccharid Pachybiose, das ebenfalls D-Oleandrose enthält, wurde die Verknüpfung an C-4 des Oleandrose-Teils bewiesen [5]. Die Übereinstimmung der IR.-Carbonylabsorption von **2** und Pachybiosäure-lacton sowie das gleiche Signal für das H an C-3 im NMR.-Spektrum der beiden Disaccharid-lactone (Dublett, $J = \text{nur } 2,5\text{ Hz}$, nach Entkopplung der CH_2 -Protonen) spricht wiederum sehr für eine Verknüpfung am Sauerstoffatom von C-4 und Wannenkonformation des Lactonringes; vgl. Diskussion unter Fig. 5 bei ALLGEIER [5].

Das bei $4,38\text{ ppm}$ ($J = 7,5\text{ Hz}$) erscheinende Dublett im NMR.-Spektrum von **2** (Fig. 4) entspricht dem am Anomeriezentrum C-1' sitzenden Proton. Die Kopplungskonstante ist charakteristisch für eine *trans*-diaxiale Anordnung der beiden H-Atome an C-1' und C-2' bei pyranoider Struktur, vgl. insbesondere das NMR.-Spektrum von **5** in Fig. 8 bei [1]. In der Marssectobiose liegt somit eine β -D-hexopyranoide Verknüpfung vor. Dies stimmt mit der molekularen Drehung von **2** (Tab. 1) überein.

Auf Grund dieser Befunde kommt der Marssectobiose die Struktur **1** einer 4-O-(3-O-methyl-6-desoxy- β -D-glucopyranosyl)-3-O-methyl-2,6-didesoxy-D-arabino-hexose = 4-O-(β -D-thevetosidopyranosyl)-D-oleandrose zu. Es handelt sich somit um ein weiteres Disaccharid, das mit Pachybiose, Asclepobiose [5] und Lilacinobiose [1] raumisomer ist. Aus Asclepiadaceen wurden noch zwei weitere Disaccharide isoliert, die eine Methoxygruppe weniger enthalten, es sind dies die Drebyssobiose und Viminose [1]. Ein anderer, möglicherweise verwandter Zucker (Zucker T aus *Dregea volubilis* und *D. abyssinica* [15] [11c]) wurde bisher noch nicht aufgeklärt. Kürzlich isolierten SHOJI *et al.* [16] ebenfalls ein acetyliertes isomeres Disaccharid aus einer Asclepiadacee, dem sie die Struktur einer 4-O-(2-O-acetyl- β -D-digitalopyranosyl)-D-cymarose zuschrieben.

Herrn Prof. Dr. T. REICHSTEIN sind wir zu grossem Dank verpflichtet für die Anregung zu dieser Arbeit und die vielfältige Unterstützung, die er uns bei der Ausführung gewährte.

Der eine von uns (A. S.) dankt der STIFTUNG FÜR STIPENDIEN AUF DEM GEBIETE DER CHEMIE für ein Stipendium, das ihm die Ausführung dieser Arbeit ermöglichte. Ferner danken wir dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für einen Beitrag an die Kosten dieser Arbeit.

Experimentelles. – *Allgemeine Angaben.* Alle Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert. Fehlergrenze bis $200^\circ\text{ ca. } \pm 2^\circ$. Zur Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G «MERCK» auf Linienglas [17] verwendet. Die PC. wurden auf WHATMAN-Papier Nr. 1 absteigend ausgeführt nach Imprägnierung des Papiers mit 33% W, zur Methode vgl. z. B. [10]; der untere Papierrand wurde zickzackförmig abgeschnitten, um ein gleichmässiges Abtropfen des Fliessmittels zu erreichen. Sichtbarmachung der Flecke erfolgte bei Lactonen im DC. und PC. mit $\text{NH}_2\text{OH}-\text{FeCl}_3$ -Reagens [18], bei 2-Hydroxyzuckern mit *p*-Aminohippursäure [19], bei 2-Desoxyzuckern mit Vanillin- HClO_4 [20]. Sonst wurde im DC. noch $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in $2N\text{ H}_2\text{SO}_4$ verwendet. Verhältniszahlen bei Lösungsmittelgemischen bedeuten immer das Verhältnis der Volumina. – *Abkürzungen:* Ae = Diäthyläther, An = Aceton, Bu = n-Butanol, Chf = Chloroform, DC. = Dünnschichtchromatogramm, Eg = Äthylacetat, iPr = Isopropanol, Me = Methanol, Mek = Methyläthylketon, PC. = Papierchromatogramm, Pn = Pentan, To = Toluol, W = Wasser.

Marssectobiose (1). Eine Publikation über die Isolierung der Marssectobiose aus den Blättern der *Marsdenia erecta* R. Br. (*Asclepiadacee*) ist in Vorbereitung [2]. Es standen uns 49 mg einheitlicher

Qualität zur Verfügung. Aus An-Ae-Pn feine Körner vom Smp. 136–140°, $[\alpha]_D^{25} = -10,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,1$ in W). Trocknung zur Analyse + Std. bei 40–50°/0,08 Torr. Farbe im DC. und PC. nach Behandlung mit Vanillin-HClO₄ [20] blaugrau, NMR.-Spektrum vgl. Fig. 2, Massenspektrum vgl. Fig. 1.

$C_{14}H_{26}O_8$ (322,36) Ber. C 52,17 H 8,13% Gef. C 51,98 H 7,88%⁸⁾

Mikro-KILIANI-hydrolyse der Marssectobiose (1). 4,0 mg Marssectobiose wurden in 0,4 ml KILIANI-Mischung (Eisessig-W-konz. HCl-(3,5:5,5:1)) [21] gelöst und 1 Std. auf 100° erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuumexsikkator über KOH eingedampft. Der Rückstand zeigte im PC. (To-Bu-(1:2)/W, To-Bu-(4:1)/W und To-Mek-(1:1)/W) und DC. (Eg-iPr-Me-(70:15:15)) nach Sichtbarmachen mit *p*-Aminohippursäure einen Fleck, der den gleichen Rf-Wert wie D-Thevetose (3) aufwies. Der 2-Desoxyzucker wird unter diesen Bedingungen völlig zerstört.

Marssectobionsäure-lacton (2). Eine Lösung von 30 mg Marssectobiose vom Smp. 136–140° in 0,5 ml W wurde mit 7 mm³ Br₂ versetzt und ca. 15 Std. im Dunkeln geschüttelt. Es wurde nach früherer Vorschrift aufgearbeitet [22]. Das Produkt (29 mg) war im DC. nicht einheitlich und ergab nach Destillation im Molekularkolben bei 140° Badtemperatur/0,01 Torr 25 mg Destillat, das aus An-Ae-Pn in reinen langen, dünnen Nadeln kristallisierte, Smp. 113–114°, $[\alpha]_D^{24} = +38,1^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 0,5$ in Chf). Färbung mit NH₂OH-FeCl₃-Reagens: weinrot; IR.-Spektrum vgl. Fig. 3, NMR.-Spektrum vgl. Fig. 4. Zur Analyse wurde 4 Std. bei 0,03 Torr und Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{14}H_{24}O_8$ (+1/2H₂O) (329,34) Ber. C 51,05 H 7,65% Gef. C 50,9 H 7,6%⁸⁾

Mikro-KILIANI-hydrolyse von Marssectobionsäure-lacton (2). 5,3 mg Marssectobionsäure-lacton wurden wie oben beschrieben nach KILIANI [21] hydrolysiert. Das Hydrolysat zeigte im PC. (To-Bu-(9:1)/W) und DC. (Eg-Me-(9:1)) nach Sichtbarmachung mit NH₂OH-FeCl₃-Reagens einen Fleck, der den Rf-Wert des D-Oleandronsäure-lactons (4) aufwies. Mit Hilfe des PC.-Systems To-Bu-(1:2)/W und des DC.-Systems Eg-iPr-Me-(70:15:15) konnte nach Sichtbarmachen mit *p*-Aminohippursäure Thevetose eindeutig nachgewiesen werden [10].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. ALLGEIER, *Helv.* 51, 668 (1968).
- [2] A. SANER, C. ZERLENTIS, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* in Vorbereitung.
- [3] D. A. PRINS, *Helv.* 29, 378 (1946).
- [4] E. VISCHER & T. REICHSTEIN, *Helv.* 27, 1332 (1944).
- [5] H. ALLGEIER, *Helv.* 51, 311 (1968).
- [6] M. GUT & D. A. PRINS, *Helv.* 30, 1223 (1947); H. R. BOLLIGER & P. ULRICH, *Helv.* 35, 93 (1952).
- [7] A. F. KRASSO & EK. WEISS, *Helv.* 49, 1113 (1966).
- [8] P. STUDER, S. K. PAVANARAM, C. R. GAVILANES, H. LINDE & K. MEYER, *Helv.* 46, 23 (1963).
- [9] K. REYLE & T. REICHSTEIN, *Helv.* 35, 195 (1952).
- [10] H. KAUFMANN, P. MÜHLRADT & T. REICHSTEIN, *Helv.* 50, 2287 (1967).
- [11] a) L. SAWLEWICZ, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* 50, 504 (1967); b) *ibid.* 50, 530 (1967); c) A. S. BHATNAGAR, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 133 (1968); d) F. SCHAUB, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 738 (1968).
- [12] K. HEYNS, H. F. GRÜTZMACHER, H. SCHARMANN & D. MÜLLER, *Fortschr. chem. Forsch.* 5, 448 (1966).
- [13] E. ABISCH, CH. TAMM & T. REICHSTEIN, *Helv.* 42, 1014 (1959).
- [14] W. B. NEELY, *Advances Carbohydrate Chemistry* 12, 13 (1957); H. SPEDDING, *ibid.* 19, 23 (1964).
- [15] H. H. SAUER, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* 49, 1625 (1966); A. S. BHATNAGAR, H. KAUFMANN, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, *Helv.* 51, 117 (1968).
- [16] J. SHOJI, S. KAWANISHI, S. SAKUMA, H. OKINO & M. SANO, *Chem. pharmaceut. Bull.* 16, 2308 (1968).

⁸⁾ Wir danken Herrn Dr. H. WAGNER, Mikroanalyt. Labor der J. R. GEIGY A.G., Basel, für die Ausführung dieser Ultramikroanalyse.

- [17] A. GAMP, P. STUDER, H. LINDE & K. MEYER, *Experientia* **18**, 292 (1962).
 [18] M. ABDEL-AKHER & F. SMITH, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5859 (1951).
 [19] F. SCHEFFER & R. KICKUTH, *Z. analyt. Chem.* **191**, 116 (1962).
 [20] A. P. MCLENNAN, H. M. RANDALL & D. W. SMITH, *Analyt. Chemistry* **31**, 2020 (1959).
 [21] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930); P. R. BALLY, K. MOHR & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 1740 (1951).
 [22] C. W. SHOPPEE & T. REICHSTEIN, *Helv.* **23**, 975 (1940).

167. Groupes de départ inhabituels lors de cyclisations dans la série des quinoxalines, II¹⁾ [1]

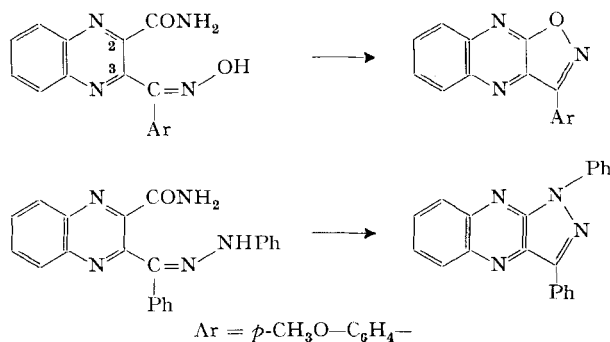
par H. Dahn et Jeannine Nussbaum

Institut de chimie organique de l'Université de Lausanne

(26 VI 69)

Summary. Quinoxaline-3-ketones substituted by different groups in position 2 (I) are easily cyclized by hydroxylamine and phenylhydrazine to form isoxazolo[4,5-*b*]quinoxalines (II) and pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines (III), respectively. The reactions proceed via the oximes resp. phenylhydrazones. Groups displaced are not only the customary leaving groups of aromatic S_N2 reactions (halogens, OH), but likewise H, COOH, CONH₂, CO-Ar, and, less easily, benzyl groups; methyl and phenyl groups were not displaced. The displacement of hydride ion in the presence of excess of hydroxylamine resp. phenylhydrazine is explained in terms of an extension of the theory of osazone formation.

Dans un mémoire précédent, DAHN & MOLL [1] ont montré que, lors de certaines réactions de cyclisation, les groupes carboxamide et carboxylique qui se trouvaient en position 2 du noyau quinoxalinique étaient remplacés par des nucléophiles (O ou N), ce qui donnait naissance respectivement à des isoxazolo[4,5-*b*]quinoxalines et à des pyrazolo[3,4-*b*]quinoxalines (= «flavazoles»). On peut admettre que dans la première étape de cette cyclisation, la cétone de départ forme l'oxime ou la phénylhydrazone qui, ensuite, ferment le cycle sous l'action des nucléophiles respectivement O et N.



Dans la série aromatique, on connaît des réactions de cyclisation donnant des isoxazoles et des pyrazoles à partir soit d'oximes, soit de phénylhydrazones. Ainsi, en

¹⁾ Extrait de la thèse JEANNINE NUSSBAUM, Lausanne 1968.